

Maciej Bączyk

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej SPSK nr 1; Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych SPSK nr 2 Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Department of Palliative Care and Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Diseases Karol Marcinkowski University School of Medical Sciences, Poznań, Poland)

Jak i kiedy rozpoczynać oraz kończyć terapię glikokortykosteroidami w opiece paliatywnej?

When and how to start and discontinue corticosteroid treatment in palliative care?

Streszczenie

Glikokortykosteroidy są jednymi z najczęściej stosowanych leków w zwalczaniu objawów zaawansowanej fazy choroby nowotworowej. W przypadku podawania ich ze wskazań specyficznych są lekami z wyboru i z góry zakłada się konieczność ich długotrwałego stosowania, nawet przez wiele miesięcy — często aż do śmierci. W przypadku wskazań niespecyficznych należy planować ich zastosowanie na okres około 3–4 tygodni, ponieważ u wielu chorych po początkowej poprawie, mimo dalszego podawania, efekt terapeutyczny zmniejsza się, a szybko rośnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych z długotrwałym zablokowaniem osi podwzgórzowo-przysadkowej. U pacjentów długotrwanie przyjmujących glikokortykosteroidy doustnie nawet znaczne pogorszenie ich stanu ogólnego nie upoważnia do niezastąpienia ich glikokortykosteroidami podawanymi drogą pozajelitową, i to zarówno w przypadku wskazań specyficznych, jak i niespecyficznych.

Słowa kluczowe: glikokortykosteroidy, opieka paliatywna

Abstract

Glucocorticosteroids are widely used in palliative care. In the case of specific indications, they are the drugs of choice and we assume a priori the need for long-term administration, even over several months, until the patient's death. In the case of non-specific indications, administration should be scheduled over approximately 3–4 weeks, because in many patients, after the initial improvement, the therapeutic effect decreases despite continued use, while there is a growing risk of undesirable side effects and lasting HPA axis suppression. In patients receiving long-term oral corticosteroid treatment, even a considerable deterioration of the patient's overall condition does not excuse failure to replace it with parenteral corticosteroid administration, both for specific and non-specific indications.

Key words: corticosteroids, palliative care

Działanie kortykosteroidów w zdrowiu i w chorobie

Glikokortykosteroidy naturalne (głównie kortyzol, a w mniejszych ilościach kortyzon) powstają

Principal actions of corticosteroids

Naturally occurring glucocorticosteroids (mainly cortisol and, in smaller quantities, cortisone) are secreted in the zonae fasciculata and reticularis of

Adres do korespondencji (Address for correspondence): dr med. Maciej Bączyk
Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej SPSK nr 1; Katedra i Klinika Endokrynologii,
Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych SPSK nr 2 AM w Poznaniu
e-mail: baczyme@icpnet.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 2, 171–178
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

w warstwie pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy. Dobowa produkcja kortyzolu w warunkach podstawowych wynosi 10–30 mg/dobę, ale podczas reakcji stresowej może wzrosnąć nawet 10-krotnie. Podstawową rolę w regulacji wydzielania kortyzolu (mechanizm sprzężenia zwrotnego) odgrywa hormon adrenokortykotropowy (ACTH) produkowany przez przysadkę mózgową. Kortyzol jest wytwarzany zgodnie z rytmem dobowym, a jego najwyższe stężenia stwierdza się rano; wieczorem stężenie obniża się około 2–3-krotnie [1, 2]. U pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową stwierdza się zwykle podwyższone stężenia kortyzolu, z zaburzeniem wydzielania w rytmie dobowym, co jest wynikiem przewlekłego stresu psychicznego i metabolicznego wywołanego przez proces nowotworowy [3]. Glikokortykosteroidy mają silne działanie kataboliczne w stosunku do tkanek obwodowych (głównie mięśni i tkanki tłuszczowej) oraz działanie anaboliczne w stosunku do wątroby, co przejawia się wzrostem syntezy białek, glukozy i glikogenu. Główne kierunki działania glikokortykosteroidów przedstawiono w tabeli 1.

Wskazania do stosowania kortykosteroidów

Glikokortykosteroidy mają wiele zastosowań w opiece paliatywnej. Główne wskazania do ich podawania przedstawiono w tabeli 2. Z wielu opracowań wynika, że glikokortykosteroidy otrzymuje 30–60% pacjentów w terminalnej fazie choroby nowotworowej, z czego tylko 10–40% przyjmuje je ze wskazań specyficznych [4–6].

Zestawienie wskazań i dawek leków (opracowanych na podstawie pozycji [4–14]) przedstawiono w tabeli 3.

Poszczególne glikokortykosteroidy stosowane w praktyce klinicznej różnią się między sobą siłą i czasem działania. Porównanie działania przeciwzapalnego, pobudzającego łaknienie, tendencji do retencji sodu, siły hamowania przysadki, siły katabolicznej oraz przeliczniki (równoważniki dawek) przedstawiono w tabeli 4.

Powikłania leczenia kortykosteroidami

Już kilkudniowe, a tym bardziej długotwałe stosowanie większych dawek glikokortykosteroidów może prowadzić do wystąpienia objawów niepożądanych, do których należą [1, 2, 4, 6, 8]:

- zespół cushingoidalny (5–20%),
- zmiany skórne (rozstępki, łojotok, trądzik) (25%),
- miopatia obwodowa (30%),

the adrenal cortex. Cortisol secretion in neutral conditions ranges from 10–30 mg/day, but up to 10-fold increases are observed in stress. Cortisol secretion is largely regulated by ACTH, produced by the pituitary gland, through the negative feedback mechanism. Cortisol has a diurnal rhythm, with peak secretion in the morning. In the evening the cortisol level drops 2 or 3 times [1, 2]. In patients with advanced cancer cortisol levels are usually increased and there are disturbances in the diurnal rhythm caused by chronic psychological stress as well as metabolic stress induced by cancer [3]. Corticosteroids demonstrate strong catabolic activity in the peripheral tissues, mainly muscles and fatty tissue, as well as anabolic activity with regard to the liver, which is manifested in increased synthesis of proteins, glucose and glycogen. The principal actions of corticosteroids are presented in Table 1.

Indications for corticosteroid treatment

Corticosteroids are extensively prescribed in palliative care and can deliver dramatic symptomatic benefits in a variety of conditions. The main indications for their administration are presented in Table 2. According to several studies, 30–60% of patients in the terminal stage of cancer receive corticosteroids, but only 10–40% are treated with these drugs due to specific indications [4–6].

Doses of corticosteroids per indication according to references [4–14] are presented in Table 3.

Each corticosteroid used in clinical practice differs in the power and duration of its action. A comparison of the anti-inflammatory action, increase in appetite, sodium and water retention, suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), catabolic effects and equivalent doses of different corticosteroids are presented in Table 4.

Side effects of corticosteroids

The undesirable effects may appear immediately, or only after prolonged treatment. They include [1, 2, 4, 6, 8]:

- Cushing's syndrome (5–20%),
- skin changes (striae, acne, tendency to bruising, skin frailty) (25%),
- proximal myopathy (30%),
- hyperglycaemia/glycosuria/loss of diabetic control (2–10%),
- peripheral oedema (20–30%),
- gastrointestinal toxicity/dyspepsia (20%),
- infections (oral candidiasis) (35%),

Tabela 1. Główne kierunki działania glikokortykosteroidów [1, 2]
Table 1. The most important actions of corticosteroids [1, 2]

Przemiana materii — węglowodany, lipidy i białka Metabolism — carbohydrates, proteins, lipids	Wzrost lipolizy, wzrost katabolizmu białka, wzrost wątrobowej glikogenezy i glukoneogenezy Increase lipolysis, protein catabolism, hepatic glycogenesis and glyconeogenesis
Insulina Insulin	Wzrost insulinooporności Increase insulin resistance
Glukagon i aminy katecholowe Glucagon and catecholamines	Efekt podtrzymujący działanie, zwłaszcza w przypadku presyjnego działania amin katecholowych na naczynia oraz w przypadku działania glukagonu na produkcję energii cieplnej w stresie Exert a maintenance effect, especially regarding the pressor and haemodynamic activity of catecholamines and in thermal energy production (with glucagon in stress)
Układ immunologiczny Immunological system	Działanie immunosupresyjne — hamowanie uwalniania interleukin, TNF, interferonów Immunosuppression — inhibit IL, TNF, IF release and action Działanie przeciwzapalne — pobudzanie syntezy lipokortyny hamującej fosfolipazę oraz powstawanie leukotrienów i prostaglandyn Anti-inflammatory effect — increase lipocortine synthesis, inhibition of phospholipase, leucotriens and prostaglandin synthesis Po początkowym wzroście gwałtowne hamowanie produkcji przeciwciał (wpływ na odporność, gojenie ran itp.) After a brief increase, there is rapid inhibition of antibody production (increased susceptibility to infection, poor wound healing)
Tkanka kostna Bone	Hamowanie osteoklastów i osteoblastów oraz syntezy białka w kości, zmniejszanie wchłaniania wapnia i fosforanów z przewodu pokarmowego, co powoduje wzrost PTH i stymuluje osteoporozę Inhibit osteoclast and osteoblast, decrease bone protein synthesis, reduce calcium and phosphate intestinal absorption, increase serum PTH level and stimulate osteoporosis
Ośrodkowy układ nerwowy Central nervous system	Niedobór i nadmiar powoduje zmiany osobowości; niedobór wywołuje nadwrażliwość na bodźce węchowe i smakowe In deficiency or excess induce behavioural changes; in deficiency induce dysosmia (olfactory) and hypergeusia
Stres Stress	Jeden z głównych hormonów walki ze stresem Fulfil the function of the most important anti-stress hormone

TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworu; PTH (*parathormone*) — parathormon

- hiperglikemia i glikozuria (2–10%),
 - obrzęki obwodowe (20–30%),
 - zaburzenia żołądkowo-jelitowe (20%),
 - infekcje grzybicze (*candidiosis*) (35%),
 - zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (lęk, bezsenność, psychozy, splątanie, zmiana zachowania) (5–25%),
 - hipokaliemia (5–20%),
 - blokowanie osi podwzgórzowo-przysadkowej (100%).
- Ze względu na siłę i czas hamowania układu podwzgórze-przysadka glikokortykosteroidy dzieli się często na [1, 2, 4]:
- krótkodziałające (czas hamowania wydzielania ACTH po pojedynczej dawce nie przekracza 12 godzin): hydrokortyzon, kortyzon, prednizon, prednizolon, mytylprednizolon;

- psychological disturbances (restlessness, insomnia, agitation, behavioural changes, depression, anxiety, paranoid psychoses) (5–25%),
 - potassium loss (5–20%),
 - suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (100%).
- In relation to the intensity and the duration of the suppression of HPA, corticosteroids are frequently classified as [1, 2, 4]:
- short-acting (after a single dose ACTH secretion is suppressed for no more than 12 hours): hydrocortisone, cortisone, prednisone, prednisolone and methylprednisolone;
 - intermediate-acting (after a single dose ACTH secretion is suppressed for 12–36 hours): triamcinolone;
 - long-acting (after a single dose ACTH secretion is

Tabela 2. Podział wskazań do stosowania glikokortykosteroidów [4–8]
Table 2. Indications for starting corticosteroids [4–8]

Wskazania i zastosowanie specyficzne Specific indications	Wskazania i zastosowanie niespecyficzne — ogólne General non-specific indications	Wskazania i zastosowanie niespecyficzne — inne Other non-specific indications
Działanie przeciwnowotworowe Anticancer therapy	Brak apetytu Anorexia	Ból Pain
Obrzęk mózgu Raised intracranial pressure	Wyniszczenie Cachexia	Duszność Dyspnoea
Kompresja rdzenia kręgowego Spinal cord compression	Zmęczenie Fatigue	Nudności/wymioty Nausea/vomiting
<i>Lymphangitis carcinomatosa</i> Lymphangitis carcinomatosis	Obniżenie nastroju Mood	Stany gorączkowe/świąd Fever/itch
Zespół żyły głównej górnej Superior vena cava obstruction	Oslabienie Weakness	
<i>Lymphadenopathia uciskowa</i> Obstructive lymphadenopathy		
Niedrożność całkowita lub częściowa oskrzela, moczowodu, jelit Ureteric, bronchial, bowel obstruction		
Krwawienia z drzewa oskrzelowego Bronchial haemorrhage		
Płyn w osierdziu Pericardial exudate		
Stany zapalne po radioterapii Adverse effects of radiation		
Hiperkalcemia Hypercalcaemia		
Neuromiopia nowotworowa Cancer neuromyopathy		
Leczenie substytucyjne Substitution therapy		

- o pośrednim czasie działania (czas hamowania wydzielania ACTH po pojedynczej dawce wynosi 12–36 godzin): triamcynolon;
- długodziałające (czas hamowania wydzielania ACTH po pojedynczej dawce przekracza 36 godzin): deksametazon, betametazon.

Przed zastosowaniem glikokortykosteroidów należy szczegółowo ocenić korzyści oraz potencjalne ryzyko wystąpienia poszczególnych objawów niepożądanych, co — poza czasem ich planowanego stosowania — zależy od rodzaju przyjmowanego preparatu oraz wielkości dawki.

Ryzyko działań niepożądanych rośnie w przypadku łączenia glikokortykosteroidów z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [6], diuretykami (hipokaliemia) oraz preparatami wzajemnie wpływającymi na swój metabolizm, np. lekami przeciwdrgawkowymi, przeciwhistaminowymi i barbituranami.

Aby chociaż częściowo ograniczyć występowanie objawów ubocznych, w wielu przypadkach rutynowo stosuje się analogi prostaglandyny E1 (mizoprostol), inhibitory pompy protonowej, H₂-bloker, preparaty magnezowo-potasowe oraz preparaty nystatyny i witaminy C.

suppressed for over 36 hours): dexamethasone and betamethasone.

Before corticosteroids are administered, the benefits must be thoroughly weighed against the potential risk of adverse effects. The occurrence of adverse effects may be related to the period of administration and the preparation used.

The incidence of adverse effects increases when corticosteroid therapy is combined with non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [6], diuretics (hypokalaemia), or medication mutually affecting their metabolism (hepatic enzyme inducers) such as anti-convulsants, antihistamines and barbiturates. These drugs can enhance the clearance of steroids and dosages may need to be increased [4].

In order to reduce adverse gastrointestinal effects, corticosteroids may be administered together with E1 prostaglandin analogues (misoprostol), proton pump inhibitors (PPIs), H₂ inhibitors, magnesium and potassium supplements and also nystatin and vitamin C preparations.

In approximately 50% of patients corticosteroids are administered until the very end. However, only 2–10% of patients switch from oral to parenteral administration at this time. In the remainder of pa-

Tabela 3. Zestawienie wskazań i zaleczanych dawek glikokortykosteroidów [4–14]
Table 3. Indications and the most frequently used corticosteroid doses [4–14]

Wskazanie Indications	Dawki leku Doses of corticosteroids
Niespecyficzne Non-specific	Deksametazon (<i>p.o.</i> , <i>i.m.</i> lub <i>i.v.</i>) 4–16 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych ze stopniową redukcją dawki. Sugerowane odstawienie po 2–4 tygodniach Dexamethasone PO (or IM or IV). Start at 4–16 mg/day in 2 doses with a gradual reduction of doses, discontinuation suggested after 2–4 weeks
Specyficzne Specific	W większości przypadków deksametazon <i>p.o.</i> (<i>i.m.</i> lub IV) w dawce wstępnej 16 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10–14 dni, a następnie stopniowe zmniejszenie do tzw. minimalnej dawki podtrzymującej (2–4 mg/dobę). W niektórych przypadkach glikokortykosteroidem z wyboru może być hydrokortyzon lub prednizolon lub metylprednizolon w dawce równoważnej In most cases dexamethasone PO (either IM or IV) start at 16 mg/day in 2 doses. After 10–14 days rapid gradual reduction to the lowest effective dose (2–4 mg/day) In some cases hydrocortisone, prednisolone or methylprednisolone in the equivalent dose
Terapia bólu Pain	Wzmożone ciśnienie śródczaszkowe Raised intracranial pressure Deksametazon (<i>p.o.</i> , <i>i.v.</i>) 4–8 mg 2–4 × dziennie. Dawka podtrzymująca różna — tzw. minimalna dawka skuteczna Dexamethasone PO or IV 8–32 mg/day in 2 to 4 doses, followed by gradual reduction to the lowest effective dose Kompresja rdzenia kręgowego Spinal cord compression Deksametazon 24–100 mg <i>i.v.</i> w dawkach podzielonych lub <i>p.o.</i> 6–8 mg 6 × dziennie w ciągu pierwszych 24 h. Dawka podtrzymująca różna — tzw. minimalna dawka skuteczna — zwykle zmniejszana stopniowo po radioterapii Dexamethasone. Start at 24–100 mg/day IV in 3–6 doses or dexamethasone PO start at 36–50 mg/day in 6 doses (the first 24 hours). Next (usually after radiotherapy) gradual reduction to the lowest effective dose Ucisk na nerw oraz przerzuty nowotworowe do kości Nerve damage or bone pain/metastatic joint pain Deksametazon 4 mg 2 × dziennie. Dawka podtrzymująca różna — tzw. minimalna dawka skuteczna Dexamethasone. Start at 8 mg/day PO or IV in 2 doses, followed by gradual reduction to the lowest effective dose

Tabela 4. Porównanie działania poszczególnych glikokortykosteroidów [1, 2, 4]
Table 4. Comparison and characteristics of commonly used corticosteroid preparations [1, 2, 4]

Preparat Corticosteroid	Działanie przeciwzapalne Anti-inflammatory	Łaknienie Appetite	Retencja sodu Sodium retention	Hamowanie przysadki Suppression of pituitary	Katabolizm Catabolism	Równoważnik dawki [mg] Equivalent doses [mg]
Hydrokortyzon Hydrocortisone	1	+				20
Kortyzon Cortisone	0,8	+	1,0	+	+	25
Prednizon Prednisone	3,5	+	0,5	++	+	5
Prednizolon Prednisolone	4	+	0,5	++	+	5
Betametazon Bethamethasone	30–40			+++		0,8
Triamcynolon Triamcynolone	5	(+)	0 (+)	++	++	4
Metylprednizolon Methylprednisolone	5	+	0,5	++	+	4
Deksametazon Dexamethasone	30–100	+++	0 (+)	++++	+++	0,75
Fludrokortyzon Fludrocortisone			10	(+)	(+)	

U około 50% pacjentów glikokortykosteroidy podaje się aż do momentu znacznego pogorszenia stanu ogólnego, bezpośrednio poprzedzającego zgon lub do samej śmierci, choć postać doustną preparatu na postać parenteralną zmienia się wtedy tylko u 2–10% chorych. U pozostałych osób przyczyną zakończenia leczenia mogą być działania niepożądane (5–10%), brak lub zmniejszenie się działania terapeutycznego (20–40%), osiągnięcie efektu terapeutycznego i możliwość odstawienia leku (10–30%), prośba pacjenta i inne (10–20%) [4–8].

Objawy nagłego odstawienia kortykosteroidów

U części pacjentów istotnym problemem może być konieczność szybkiego odstawienia glikokortykosteroidów ze względu na ostre powikłania występujące po ich zastosowaniu lub niemożność ich podawania dotychczasową drogą (np. wymioty u osób długotrwale przyjmujących steroidy doustnie). W ciągu kilku do kilkadziesiąt godzin (w zależności od stosowanego preparatu kortykosteroidowego) u wielu chorych dochodzi do przełomu nadnerczowego, który może być nawet bezpośrednią przyczyną ich zgonu.

U pacjenta z chorobą nowotworową można się spotkać z pierwotną niedoczynnością kory nadnerczy spowodowaną ich destrukcją, wynikającą z obustronnych przerzutów, stosowanego leczenia — np. podawania aminoglutetymidu, lysodrenu (adrenalectomia farmakologiczna), adrenalectomii chirurgicznej lub zmian krwotocznych. W obrazie klinicznym dominują wtedy cechy przewlekłej niewydolności nadnerczy:

- znaczna męczliwość,
- utrata masy ciała i odwodnienie,
- hipotonia z wyraźną reakcją ortostatyczną,
- nudności i wymioty, czasem biegunki,
- bóle brzucha.

Znacznie częściej spotyka się jednak obraz ostrej wtórnej niewydolności kory nadnerczy spowodowanej gwałtownym odstawieniem większych dawek przyjmowanych przez dłuższy czas (zwykle powyżej 3–4 tygodni) glikokortykosteroidów, głównie o długim czasie hamowania osi podwzgórzowo-przysadkowej (deksametazon). W obrazie klinicznym, który rozwija się najczęściej po 24–48 godzinach, dominują wtedy:

- szybko postępujące odwodnienie, hipotonia, skąpomocz i wstrząs,
- *pseudoperitonitis*,
- biegunka oraz wymioty,
- hipoglikemia z kwasicą metaboliczną,

tients the discontinuation of administration may be caused by the following factors: undesirable side effects (5–10%), an absence of or decrease in the therapeutic effect (20–40%), achievement of the therapeutic effect, the absence of the need for medication (10–30%) and the patient's request or other circumstances (10–20%) [4–8].

The potential disadvantage of stopping corticosteroids abruptly

In some patients administration of corticosteroids must be immediately discontinued because of acute complications associated with their use or the inability to take medication via the same route of administration, as in the event of vomiting in patients receiving oral steroids for a long time. Within a few hours many of them develop the symptoms of Addisonian crisis, which may even lead directly to death.

Cancer patients may have primary adrenocortical failure caused by the destruction of adrenals in the course of bilateral metastases, or because of the medication used, for example aminoglutethimide, lysodren (pharmacological adrenalectomy), surgical adrenalectomy or haemorrhaging. Such patients display the symptoms of chronic adrenocortical failure:

- considerable fatigability,
- weight loss and dehydration,
- hypotension with a clear orthostatic reaction,
- nausea/vomiting/diarrhoea,
- abdominal pain.

However, acute secondary adrenocortical failure is encountered much more often, brought about by a sudden discontinuation of long-term (usually in excess of 3–4 weeks) treatment with high doses of corticosteroids, mostly those with long-acting HPA axis suppression (dexamethasone). The main symptoms include:

- rapidly progressing dehydration, hypotension, oliguria and shock,
- pseudoperitonitis,
- vomiting and diarrhoea,
- hypoglycaemia and metabolic acidosis,
- at first hypothermia, with subsequent hyperthermia,
- confusion and coma.

The laboratory investigations in patients with adrenocortical failure include:

- low serum sodium level and high potassium level,
- higher urea and creatinine levels (dehydration),
- tendency to hypoglycaemia,
- low serum cortisol levels.

The treatment of chronic adrenocortical failure includes:

- początkowo hipotermia, a następnie hipertermia,
- majaczenie i śpiączka.

W badaniach laboratoryjnych u pacjentów z niewydolnością nadnerczy stwierdza się:

- obniżone stężenie sodu i podwyższone stężenie potasu w surowicy krwi,
- podwyższone stężenia mocznika i kreatyniny (zaęszczenie),
- tendencję do hipoglikemii,
- niskie stężenia kortyzolu.

Leczenie przewlekłej niewydolności nadnerczy obejmuje:

- podanie podstawowej dawki substytucyjnej hydrokortyzonu, przeważnie 30–50 mg/dobę, najczęściej stosowanego w sposób naśladowujący rytm dobowy, np. 20 mg rano + 10 mg po południu lub 20 mg rano + 20 mg w południe + 10 mg wieczorem;
- dietę bogatosolną;
- w przypadku tendencji do hipotonii, mimo stosowania hydrokortyzonu: fludrokortyzon 0,05–0,1 mg rano;
- doraźne zwiększanie dawki hydrokortyzonu *p.o.* o 20–60 mg w sytuacjach stresowych oraz podczas infekcji, a w przypadku silnego stresu doraźne podanie 100 mg hydrokortyzonu *i.v.*;
- w okresie okołoperacyjnym oraz w trakcie ciężkich infekcji zmiana leku na hydrokortyzon *i.v.* 100 mg rano + 50 mg po południu (dawki muszą być indywidualnie modyfikowane na podstawie kontroli ciśnienia tętniczego i stężeń elektrolitów) oraz łączone z wlewami 0,9-procentowego NaCl i 5-procentowej glukozy.

Leczenie ostrej niewydolności nadnerczy (przełom nadnerczowy) obejmuje:

- początkowe stosowanie hydrokortyzonu w dawce 100–200 mg 4 × dziennie *i.v.*, a następnie stopniową redukcję i zmianę na postać doustną w indywidualnie dobranej dawce;
- wlewy dożylnie 0,9-procentowego NaCl z dodatkiem 20 ml 10-procentowego NaCl z równoległym wlewem 5-procentowej glukozy.

Często obserwowane błędy w leczeniu

Często obserwowanym błędem jest nierozpoznanie niewydolności nadnerczy (nakładanie się objawów niewydolności nadnerczy i choroby nowotworowej), błędne interpretowanie wyników laboratoryjnych, zwłaszcza pacjenta z zaostrzoną niewydolnością nadnerczy, jako niewydolności nerek i podawanie furosemidu, co często dodatkowo pogarsza stan chorego. Innym błędem jest stosowanie samej glukozy przed podaniem hydrokortyzonu, co może prowadzić do tzw. gorączki glukozowej, za-

- administering the normal substitution dose, usually hydrocortisone, 30–50 mg daily, most frequently following the diurnal rhythm, e.g. 20 mg/morning + 10 mg/afternoon, or 20 mg/morning + 20 mg/afternoon + 10 mg/evening;

- a high sodium diet;
- an addition of fludrocortisone from 0.05–0.1 mg in the morning for patients prone to hypotonia, even when hydrocortisone is used;
- a temporary increase in hydrocortisone PO doses by 20–60 mg in stressful situations as well as during infections and, under severe stress, an extra IV administration of 100 mg hydrocortisone;
- in the perioperative period and during serious infections, switching to IV administration of hydrocortisone 100 mg/morning + 50 mg/afternoon (the doses must be calculated individually based on the monitoring of systolic blood pressure and the electrolyte levels) combined with 0.9% NaCl and 5% glucose drips.

The treatment of acute adrenocortical failure (Addisonian crisis) includes:

- initially, IV administration of hydrocortisone 100–200 mg 4 × daily, followed by a gradual reduction and switching to the oral administration of individually calculated doses;
- IV drips of 0.9% NaCl with the addition of 20 ml of 10% NaCl with simultaneous 5% glucose drips.

Common mistakes in the diagnosis and therapy of adrenocortical failure

It is frequently observed that adrenocortical failure remains unrecognised (the symptoms of adrenocortical failure and cancer overlap). Especially in cases of acute adrenocortical insufficiency the laboratory tests may appear as for renal failure. Furosemide, used in some types of renal failure, may have a deleterious effect on the patient's condition. Another frequent error is the administration of glucose before treatment with hydrocortisone. This may lead to so-called "glucose fever", collapse and death. After glucose has been metabolised and the plasma diluted, the resulting osmotic gradient leads to oedema of the thermoregulatory controller cells in the hypothalamus and their failure.

How to discontinue long-term corticosteroid treatment

The dose reduction should preferably be gradual and it should not exceed the equivalent of 10 mg hydrocortisone per day or approximately 20 mg hydrocortisone every 3–5 days. If symptoms of adrenal

paści i śmierci. Po zmetabolizowaniu glukozy i rozcieńczeniu osocza powstający gradient osmotyczny powoduje obrzęk komórek ośrodka termoregulacyjnego w podwzgórzu i przerwanie jego funkcji.

Jak odstawiać dłużej stosowane preparaty glikokortykosteroidowe?

W celu odstawienia dłużej stosowanych preparatów glikokortykosteroidowych należy stopniowo zmniejszać dawkę — nie szybciej niż na podstawie równoważnika dawki 10 mg hydrokortyzonu na dobę lub około 20 mg hydrokortyzonu co 3–5 dni. W przypadku pojawienia się cech niewydolności nadnerczy (przy braku nasilenia objawów, które kontrolowano, stosując lek) wskazana jest zmiana na równoważne dawki hydrokortyzonu *p.o.* (patrz tabela równoważników). Następnie powoli i stopniowo redukuje się dawki tego leku, aż do ich zupełnego odstawienia. Poniżej przedstawiono przykładowy schemat odstawienia leku: deksametazon 2 × 2 mg — próba redukcji dawki o 1 mg w czasie 5 dni, do dawki 2 mg rano + 1 mg po południu, po kolejnych 5 dniach: 1 mg rano + 1 mg po południu, po następnych 5 dniach: 1 mg rano, a po kolejnych 5 dniach: 0,5 mg rano, aż do zupełnego odstawienia. W przypadku pojawienia się objawów niewydolności kory nadnerczy i/lub stwierdzenia niskich stężeń kortyzolu w surowicy stosuje się przelicznik na hydrokortyzon z najmniejszej dawki, której stosowanie nie powoduje objawów odstawienia, np. deksametazon 1 mg = hydrokortyzon około 20–30 mg/dobę — 20 mg rano i 10 mg po południu. Należy przy tym pamiętać, że w przypadku pacjenta z zaawansowaną chorobą nowotworową zapotrzebowanie na kortyzol może być czasem większe niż standardowo zalecana substytucja. Jeżeli podczas próby zmiany leku na hydrokortyzon wystąpią objawy, z powodu których zastosowano większe dawki deksametazonu, zaleca się powrót do jego przewlekłego stosowania w tzw. minimalnej dawce skutecznej.

Piśmiennictwo

1. Harrison T.S. Harrison's principles of internal medicine. Wyd. 14. Mc Graw-Hill, New York 1998.
2. Greenspan F.S. Basic & clinical endocrinology. Wyd. 6. Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, New York 2001.
3. Lundstrom S., Furst C.J. Symptoms in advanced cancer: relationship to endogenous cortisol levels. *Palliat. Med.* 2003; 17 (6): 503–508.
4. Hardy J. Corticosteroids in palliative care. *Eur. J. Palliat. Care* 1998; 5 (2): 46–50.
5. Wooldridge J. i wsp. Corticosteroids in advanced cancer. *Oncology* 2001; 15 (2): 225–234.
6. Hardy J. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat. Med.* 2001; 15: 3–8.
7. Gannon C. i wsp. A retrospective observation of corticosteroid use at the end of life in a hospice. *J. Pain Symptom Manage.* 2002; 24 (3) 328–334.
8. Twycross R. The risks and benefits of corticosteroids in advanced cancer. *Drug Saf.* 1994; 11 (3): 163–178.
9. Hanks G.W. The pharmacological treatment of bone pain. *Cancer Surv.* 1988; 7 (1): 87–101.
10. Mercadante S. i wsp. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001; 9 (5): 386–389.
11. Oneschuk D. i wsp. Palliative management of brain metastases. *Support Care Cancer* 1998; 6 (4): 365–372.
12. Rousseau P. The palliative use of high-dose corticosteroids in three terminally ill patients with pain. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2001; 18 (5): 343–346.
13. Laval G. i wsp. The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients: do they remove the obstruction? *Palliat. Med.* 2000; 14 (1): 3–10.
14. Barnes E.A, Bruera E. Fatigue in patients with advanced cancer: A review. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2002; 12 (5): 424–428.